

Ida Kinalska, Beata Telejko

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

Profilaktyka i leczenie trombofilii cukrzycowej w świetle najnowszych badań

Recent progress in diabetic thrombophilia prophylaxis and treatment

STRESZCZENIE

Cukrzyca predysponuje do zaburzeń równowagi między układem krzepnięcia i fibrynolizy, ze względną przewagą procesów zakrzepowych, co określa się mianem trombofilii cukrzycowej. Do stanu nadkrzepliwości przyczyniają się: nieprawidłowa funkcja płytek krwi, zwiększona aktywność niektórych czynników krzepnięcia, szczególnie fibrynogenu i czynnika von Willebrandta (vWF), oraz upośledzenie fibrynolizy. W niniejszej pracy dokonano analizy najczęstszych zaburzeń oraz metod profilaktyki i leczenia trombofilii cukrzycowej, ze szczególnym uwzględnieniem roli leków przeciwplateletowych i inhibitorów trombiny.

Słowa kluczowe: cukrzyca, płytki krwi, fibrynogen, fibrynoliza, leki przeciwplateletowe

ABSTRACT

Diabetes predisposes to the imbalance between coagulation and fibrinolysis, resulting in the prothrombotic state. This predisposition is due to altered platelet function, increased activity of some coagulation factors — especially fibrinogen and von Willebrandt factor — as well as to impaired fibrinolysis. In the present study we analysed the most common disturbances, and the methods of prophylaxis and treat-

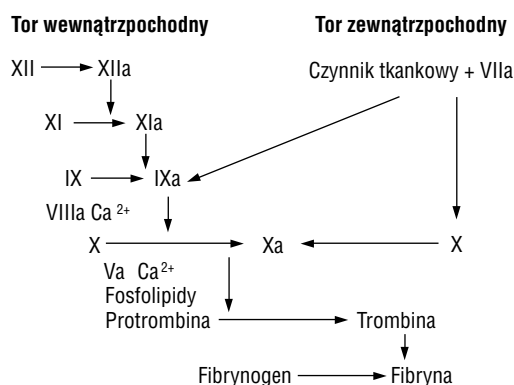
ment of thrombotic complications, with regard to the role of antiplatelet drugs and thrombin inhibitors.

Key words: diabetes mellitus, blood platelets, fibrinogen, fibrinolysis, antiplatelet drugs

Główną przyczyną przedwczesnej umieralności chorych na cukrzycę są choroby układu sercowo-naczyniowego. Uważa się, że jednym z czynników predysponujących do zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowych są zaburzenia dynamicznej równowagi między układami krzepnięcia i fibrynolizy (ryc. 1), ze względną przewagą procesów zakrzepowych, co określa się czasem mianem trombofilii cukrzycowej.

Do stanu nadkrzepliwości w cukrzycy predysponują:

- zaburzona funkcja płytek krwi;
- zwiększone stężenie/aktywność niektórych czynników krzepnięcia;



Rycina 1. Uproszczony schemat kaskady krzepnięcia

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Ida Kinalska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok
tel./faks (0 85) 74 47 611

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 2, 153-159
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 8.01.03 Przyjęto do druku: 3.02.03

- upośledzenie fibrylizacji;
- uszkodzenie śródbłonka;
- podwyższone stężenie cząsteczek adhezyjnych;
- stres oksydacyjny;
- czynniki zapalne.

Zaburzenia struktury i funkcji płytek krwi w cukrzycy

Płytki, dzięki swoim właściwościom funkcjonalnym i zdolności do interakcji z komórkami śródbłonka i mięśni gładkich naczyń, stanowią kluczowy element w procesach zakrzepowych i miażdżycowych.

W ciągu ostatnich lat opisano wiele zaburzeń dotyczących struktury i czynności płytek krwi u chorych na cukrzycę, między innymi zwiększoną objętość krwinek płytkowych, zmienioną płynność błony plazmatycznej, wzrost stężenia Ca^{2+} w komórce, zmniejszenie produkcji tlenku azotu (NO) oraz wzrost syntezy tromboksanu A_2 (TxA_2) i uwalniania mediatorów zgromadzonych w ziarnistościach gęstych (β -tromboglobuliny, 5-HT, płytkowego czynnika 4, czynnika V, PAI-1) [1–4]. Zmiany te ułatwiają adhezję i agregację płytek oraz ich współdziałanie (*cross-talk*) z monocytami, granulocytami, erytrocytami i komórkami śródbłonka [1, 5]. Ostatnio zaobserwowano także zwiększoną ekspresję receptorów glikoproteinowych dla cząsteczek adhezyjnych (selektyna P, białko lizosomalne GP53, aktywna glikoproteina GPIIb/IIIa, trombospondyna) na powierzchni błony komórkowej u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 i nie stwierdzono ich normalizacji po uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego, co mogłoby świadczyć o aktywacji płytek krwi już w fazie *prediabetes* [6].

Badania przeprowadzone w Klinice Endokrynologii Akademii Medycznej w Białymstoku [7] wykazały ponadto wzmożoną aktywność prokoagulacyjną płytek, to jest zwiększoną zdolność do wytwarzania trombiny, a także wzmożoną aktywność płytkowych antyporterów sodowo-protonowych (są to białka błonowe odpowiedzialne za regulację pH wewnątrzkomórkowego i objętości komórki, a także procesów wzrostu i różnicowania).

Płytki jako potencjalne miejsce insulinooporności

Insulina wiąże się z receptorami na powierzchni płytek, powodując zmniejszenie napływu jonów Ca^{2+} i osłabienie działania różnych agonistów o działaniu proagregacyjnym oraz wzrost wiązania prostanooidów o działaniu antyagregacyjnym (PGI_2 , PGE_1) [3]. Działanie to obserwowano w zakresie stężeń fizjologicznych insuliny zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*

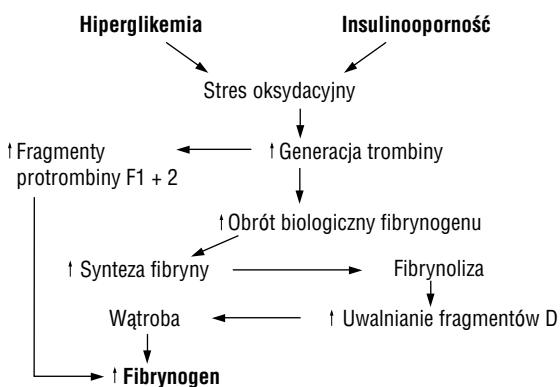
(badania techniką klamry metabolicznej) [3]. Natomiast wysokie stężenia insuliny (> 100 nmol/l) wywołują efekt proagregacyjny [8].

Badania kliniczne wykazały, że u otyłych chorych na cukrzycę typu 2, mających nadciśnienie tętnicze, następuje utrata protekcyjnego (antyagregacyjnego i wazodylatacyjnego) działania insuliny [9]. Ponadto u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono zmniejszenie liczby i powinowactwa płytkowych receptorów dla insuliny [3].

Fibrynogen w cukrzycy

Wiele badań wykazało wzrost stężenia fibrynogenu w surowicy chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 w porównaniu ze stężeniem u osób zdrowych [10–12]. Najwyższe stężenia fibrynogenu obserwowano w grupach chorych z obecnością powikłań naczyniowych i podwyższonymi wartościami hemoglobiny glikowanej ($HbA_{1c} > 8\%$) [12]. Ceriello i wsp. [13] sugerują (ryc. 2), że przyczyną hiperfibrynogemii u chorych na cukrzycę jest hiperglikemia i wiążący się z nią stres oksydacyjny, który powoduje zwiększenie produkcji trombiny. Z kolei zwiększone wytwarzanie trombiny wpływa bezpośrednio na przyspieszony obrót biologiczny fibrynogenu, a poprzez podwyższone stężenie fragmentów F1+2 — na nasilenie jego syntezy w wątrobie [13]. Także inni autorzy sugerują związek podwyższonego stężenia fibrynogenu z wysokimi wartościami HbA_{1c} i normalizację fibrynogemii po uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy [12]. Z kolei doniesienia o podwyższonym stężeniu fibrynogenu u dzieci osób chorych na cukrzycę mogłyby wskazywać na tło genetyczne obserwowanych zmian [14].

Sugeruje się, że podwyższone stężenie fibrynogenu może predysponować do odkładania się



Rycina 2. Przyczyny podwyższonego stężenia fibrynogenu w cukrzycy (wg A. Ceriello i wsp., Diabetologia, 1997; 40: 731–734)

depozytów fibryny (potencjalna rola w rozwoju nefropatii cukrzycowej) i nasilonej agregacji płytek krwi [13]. Od czasu opublikowania wyników badania Framingham fibrynogen uznaje się również za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego [10, 11]. Badanie EURODIABDDM (*European Diabetes Centers Study of Complications in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) [15], obejmujące 2091 chorych na cukrzycę typu 1 z 16 krajów, wykazało wzrost stężenia fibrynogenu przede wszystkim u osób palących tytoń. Stężenia fibrynogenu korelowały ponadto z wiekiem chorych, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), ciśnieniem tętniczym, stopniem wyrównania glikemii i stężeniem triglicerydów, a także — ale tylko u pacjentów z retinopatią — z wydalaniem albumin w moczu. Podwyższone stężenie fibrynogenu u mężczyzn wiązało się ze wzrostem stężenia triglicerydów i obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL, natomiast u kobiet — ze wzrostem stężenia cholesterolu frakcji LDL. Obserwowano również tendencję częstszego występowania choroby wieńcowej u pacjentów z najwyższymi stężeniami fibrynogenu.

Obniżenie stężenia fibrynogenu można uzyskać poprzez: zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększoną aktywność fizyczną, prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy (?) oraz zastosowanie sulodeksydu (*Vessel Due F*), tiklopidyny i fibratów (bezafibrat, fenofibrat) [16].

Czynnik von Willebrandta w cukrzycy

Czynnik von Willebrandta (vWF) warunkuje adhezję płytek krwi do warstwy podśródbłonkowej, a jego podwyższone stężenie uważa się za wskaźnik uszkodzenia śródbłonka [17]. Podwyższone stężenie vWF obserwowano w surowicy chorych na cukrzycę (głównie typu 2), szczególnie z obecnością mikroalbuminurii i chorobami układu sercowo-naczyniowego [18]. Cytowane już badanie *EURODIAB IDDM* potwierdziło wzrost stężenia vWF u pacjentów z nefropatią cukrzycową [15]. Ponadto stężenie vWF korelowało z wiekiem chorych i stężeniu HbA_{1c} oraz — ale tylko u pacjentów z retinopatią — z wydalaniem albumin w moczu.

Inne zmiany dotyczące układu krzepnięcia, obserwowane w cukrzycy

Do innych zmian dotyczących układu krzepnięcia obserwowanych w cukrzycy należą:

- wzrost stężenia czynnika VII u pacjentów z mikroalbuminurią [19];
- wzrost aktywności czynnika VIII: C — obserwowano korelację ze stężeniem HbA_{1c} [20];

- wzrost aktywności czynnika X [21, 22];
- wzrost stężenia fragmentów F1+2 protrombiny (wskaźnik procesu generacji trombiny) [23].

Cząsteczki adhezyjne w cukrzycy

Niektórzy autorzy sugerują wzrost stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych u chorych na cukrzycę [24, 25]. Badania przeprowadzone w Klinice Endokrynologii AMB [26] wykazały wzrost stężenia sVCAM-1 i selektyny E u chorych na cukrzycę typu 2 oraz ich korelację z glikemią i stężeniem insuliny po obciążeniu glukozą.

Zaburzenia fibrynolizy w cukrzycy

Kluczową reakcją w procesie fibrynolizy jest przekształcenie plazminogenu do plazminy, która powoduje hydrolizę złożeń włókna. Reakcja ta jest kontrolowana przez aktywatory (tkankowe aktywatory plazminogenu — t-PA i urokinazowy aktywator plazminogenu — uPA) oraz inhibitory (α_2 -antyplazmina, α_2 -makroglobulina, tkankowe inhibitory aktywatora plazminogenu — PAI-1 i PAI-2). Aktywność aktywatorów i inhibitorów fibrynolizy może być z kolei modulowana przez insulinę, IGF1 i niektóre cytokiny (TNF α , IL-1).

W cukrzycy typu 1 wykazano wzrost zarówno aktywatorów, jak i inhibitorów fibrynolizy, to jest wzrost t-PA i fibrynogenu, natomiast aktywność PAI-1 pozostawała niezmienną u pacjentów bez powikłań, wzrastała natomiast w grupie chorych z podwyższonym ryzykiem makroangiopatii [27, 28].

U chorych na cukrzycę typu 2 aktywność fibrynolityczna jest prawdopodobnie upośledzona, głównie z powodu podwyższonego stężenia PAI-1, chociaż obserwowano również zwiększone stężenie (nieaktywnych?) kompleksów t-PA — PAI-1, trombiny — antytrombiny III i plazminy — α_2 -antyplazminy oraz niedobór lub wzrost (!) białka C [27, 29, 30]. Wykazano także, że u chorych na cukrzycę typu 2 wzrost PAI-1 koreluje z hiperinsulinemią, BMI, otyłością trzewną, nadciśnieniem tętniczym i stężeniem triglicerydów [30, 31], dlatego też podwyższone stężenie PAI-1 obecnie uznaje się za jedną z cech zespołu metabolicznego.

Upośledzenie aktywności fibrynolitycznej u chorych na cukrzycę może wynikać z [30, 31]:

- zmian funkcjonalnych w cząsteczce plazminogenu i jego aktywatorów, uwarunkowanych nieenzymatyczną glikacją;
- zwiększonego usieciowania włókna — utrudniona liza skrzepu;
- wzrostu stężenia cytokin;
- uszkodzenia śródbłonka;
- zaburzeń lipidowych;

- hiperinsulinemii i hiperproinsulinemii.

Uważa się, że insulina i proinsulina podwyższają stężenie PAI-1 w surowicy [32], chociaż w badaniach prowadzonych techniką klamry metabolicznej obserwowano zarówno wzrost, jak i przejściowy spadek PAI-1 w surowicy oraz wzrost t-PA. Te rozbieżności mogą wynikać z różnych stężeń insuliny (dawki > 100 μ IU/ml miałyby podwyższać PAI-1, natomiast w zakresie stężeń fizjologicznych — wywierać krótkotrwały efekt przeciwny) lub też z pobudzenia układu sympatycznego i wyrzutu katecholamin, które mogłyby przejściowo zwiększać aktywność fibrynolityczną w trakcie wlewu [33].

Wzrost aktywności fibrynolitycznej można uzyskać poprzez zwiększenie aktywności fizycznej oraz zastosowanie metforminy i gliklazynu [34].

Profilaktyka trombofilii cukrzycowej

Profilaktyka trombofilii cukrzycowej obejmuje:

- eliminację czynników ryzyka miażdżycy (siedzący tryb życia, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, palenie tytoniu);
- prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy;
- pochodne sulfonilomocznika — ostatnio wykazano, że glimepiryd, a w mniejszym stopniu gliklazyn i glikwidon, hamują agregację płytek krwi wywołaną ADP [35];
- statyny — lowastatyna i simwastatyna zwiększają ekspresję śródbłonkowego NO, ograniczają niekorzystny wpływ oksydowanego LDL i hipoksji, zmniejszają aktywność PAI-1 i stabilizują blaszkę miażdżycową [36];
- fibraty (bezafibrat, fenofibrat)?;
- profilaktykę pierwotną za pomocą leków przeciwplatekcyjnych?;
- profilaktykę wtórną u pacjentów z chorobą wieńcową, chorobą naczyń obwodowych, po zawale serca lub po udarze mózgu.

Leczenie trombofilii cukrzycowej

Leczenie trombofilii cukrzycowej obejmuje:

- leczenie niefarmakologiczne: dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu;
- leczenie farmakologiczne: leki przeciwplatekowe i inhibitory trombiny.

Leki przeciwplatekowe

Kwas acetylosalicylowy

Podstawę antyagregacyjnego działania kwasu acetylosalicylowego stanowi trwała i nieodwracalna acetylowa cyklooksigenazy typu 1 (Cox-1), hamująca produkcję TxA_2 w płytkach krwi [37]. Kwas acety-

losalicylowy ma ustalone miejsce w terapii pacjentów z chorobą wieńcową oraz po zawale serca, udarze mózgu, angioplastyce i pomostowaniu tętnic wieńcowych [38, 39], jednak u chorych na cukrzycę skuteczność i rekomendowane dawki tego leku są wciąż dyskutowane [40, 41]. Próby kliniczne (*The United States Physicians' Study, The European Stroke Prevention Study, Early Treatment of Diabetes Retinopathy Study [ETDRS], DAMAD Study, The Anti-Platelet Trialists'*) wykazują, że chorzy na cukrzycę odnoszą nieco mniejsze korzyści ze stosowania równoważnych dawek kwasu acetylosalicylowego niż osoby bez cukrzycy, ale redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych pozostaje statystycznie znacząca, szczególnie w grupach umiarkowanego i wysokiego ryzyka [39, 41].

Zalecane postępowanie u chorych na cukrzycę [39–41]

Małe dawki kwasu acetylosalicylowego podawane dożylnie powinny być zalecane jako relatywnie bezpieczna terapia, skutecznie zmniejszająca ryzyko ponownych incydentów naczyniowych w profilaktyce wtórnej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego wydaje się uzasadnione w profilaktyce pierwotnej u pacjentów z klasycznymi czynnikami ryzyka, do których należą płeć męska, wiek powyżej 50 lat, palenie tytoniu, mikro- lub makroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia, a także otyłość, hipertriglicerydemia, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, dodatni wywiad rodzinny, insulinooporność, wysokie stężenie HbA_{1c} , fibrynogenu lub PAI-1.

Należy również pamiętać, że chorzy na cukrzycę bez zawału serca w wywiadzie charakteryzują się takim samym ryzykiem incydentów wieńcowych jak pacjenci bez cukrzycy po zawale serca.

Natomiast u chorych z relatywnie niskim ryzykiem ze strony układu krążenia nie można wykluczyć podwyższonego ryzyka udaru krwotocznego, przyczynowo związanego z długotrwałym podawaniem nawet małych dawek kwasu acetylosalicylowego.

Sugeruje się również, że ekwiwalentne dawki kwasu acetylosalicylowego w cukrzycy mogą wywierać słabszy efekt terapeutyczny ze względu na nasiloną agregację płytek oraz procesy nieenzymatycznej glikacji i peroksydacji [40]. Przy wyborze dawki należy jednak zawsze pamiętać o zachowaniu optymalnego stosunku korzyści do ryzyka (krwawienia, głównie z przewodu pokarmowego).

Inne leki przeciwplatek

Rekombinowana rozpuszczalna ekto-dwufosfataza adenyliczna (ekto-ADP-aza, CD39) to enzym hamujący agregację płytek wywołaną ADP i kolagenem, działający synergistycznie z kwasem acetylosalicylowym [42].

Inhibitory syntezy TxA_2 [38]

- Ridogrel — lek selektywnie hamujący syntezę TxA_2 i niezmniejszający produkcji PGI_2 ; w badaniu *Ridogrel vs Aspirin Potency Trial* (RAPT) w terapii ostrej zespołu wieńcowych wykazywał skuteczność w utrzymaniu drożności tętnicy i bezpieczeństwo leczenia porównywalne z kwasem acetylosalicylowym;
- Picotamide — w badaniach klinicznych wykazywał 45-procentową redukcję spodziewanych incydentów naczyniowych u chorych na cukrzycę.

Inhibitory ADP [38, 43]

Tiklopidyna (Ticlid) i klopidoogrel (Plavix) wybiórczo i nieodwracalnie hamują wiązanie ADP za pośrednictwem receptora P2T oraz interferują z zależnym od ADP etapem aktywacji GP IIb/IIIa. W badaniach klinicznych skuteczność tiklopidyny w zmniejszeniu ryzyka udaru mózgu, zawału serca i zgonów z przyczyn naczyniowych była porównywalna ze skutecznością kwasu acetylosalicylowego. W badaniu *Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) szczególnie dużą korzyść z leczenia klopidoogrelem odnieśli pacjenci z chorobą naczyń obwodowych, natomiast po zawale serca kwas acetylosalicylowy wykazywał niewielką przewagę nad klopidoogrelem [43].

Skuteczność inhibitorów ADP w leczeniu ostrej zespołu wieńcowych wydaje się nieco mniejsza niż kwasu acetylosalicylowego, toteż preparaty te powinno się stosować jako leki przeciwplatekowe drugiego rzutu, szczególnie u chorych nietolerujących kwasu acetylosalicylowego.

U pacjentów po założeniu stentu stosuje się w pierwszym etapie łączną terapię kwasem acetylosalicylowym i klopidoogrelem, jednak ryzyko krwawień jest porównywalne z ryzykiem przy stosowaniu doustnych antykoagulantów.

Należy również pamiętać, że działanie kwasu acetylosalicylowego ujawnia się po 30–60 minutach od podania leku, klopidoogrelu — po 2 godzinach, natomiast tiklopidyny — po 3–5 dniach.

Inhibitory GP IIb/IIIa

Aktywacja receptora GP IIb/IIIa stanowi wspólny końcowy szlak agregacji płytek. Natomiast leki

blokujące GP IIb/IIIa powodują pasywację płytek, zapobiegając ich odkładaniu na uszkodzonej powierzchni tętnic wieńcowych [38].

Dożylne inhibitory GP IIb/IIIa [38]

- Abciximab (ReoPro) — rekombinowane monoklonalne przeciwciało (fragment Fab), blokujące również receptor dla witronektyny i receptor leukocytarny MAC-1;
- eptifibatyd (Integrilin);
- tirofiban (Aggrastat);
- lamifiban.

Obecnie wskazania do stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa (łącznie z innymi lekami przeciwplatekowymi i heparyną) obejmują pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi, kwalifikowanych do angioplastyki wieńcowej. We wszystkich badaniach, w których stosowany był abciximab (EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE), wykazano jego korzystne działanie u chorych poddawanych koronaroplastyce w okresie od 30 dni do 12 miesięcy po zabiegu. Również badanie TARGET, w którym porównywano bezpośrednio działanie abciximabu i tirofibanu, wykazało wyższą skuteczność abciximabu w prewencji powtórnej zawału serca, zgonu lub pilnej rewaskularyzacji tego samego naczynia. Różnice w korzystnym działaniu poszczególnych inhibitorów GP IIb/IIIa mogą zależeć od dłuższego okresu półtrwania abciximabu związanego z płytkami, co powoduje ich pasywację w trakcie gojenia się naczynia.

Najważniejszym powikłaniem po zastosowaniu inhibitorów GP IIb/IIIa są krwawienia, małopłytkowość i reakcje na ponowne podanie leku (małopłytkowość po ponownym podaniu abciximabu, reakcje immunologiczne?).

Doustne inhibitory GP IIb/IIIa

Prowadzone są również prace nad doustnymi inhibitorami GP IIb/IIIa (ksemilofiban, orbofiban, sibrafiban), jednak jak dotąd próby kliniczne III fazy (OPUS, SYMPHONY, EXCITE) nie wykazały istotnych korzyści z zastosowania tych leków we wtórnej prewencji ostrej zespołu wieńcowych [38].

Leki przeciwtrombinowe

Leki przeciwtrombinowe stanowią podstawę leczenia ostrej zespołu wieńcowych.

Bezpośrednie inhibitory trombiny

Do bezpośrednich inhibitorów trombiny należą hirudyna i bivalirydyna (Angiomax, dawniej Hirulog) [44], które:

- nie wymagają obecności antytrombiny III;

- inaktywują zarówno trombinę krążącą w naczyniach, jak i związaną ze skrzepem;
- wymagają monitorowania APTT;
- w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, zarówno leczonych zachowawczo (GUSTO IIB, OASIS II), jak i za pomocą angioplastyki (HELVETICA), bezpośrednie inhibitory trombiny wykazały nieco wyższą skuteczność niż heparyna we wtórnej profilaktyce zawału serca, zgonu i nagłego zamknięcia naczynia, przy znamiennie niższym ryzyku poważnych krwawień.

Pośrednie inhibitory trombiny

Działanie pośrednich inhibitorów trombiny zależy od obecności antytrombiny III.

Heparyna niefrakcjonowana [44, 45]:

- nie inaktywuje aktywnego czynnika X związanego z płytkami uwiecznionymi w obrębie skrzepliny;
- uzyskanie i utrzymanie stężenia terapeutycznego leku we krwi wymaga monitorowania APTT i wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań krwotocznych;
- powikłaniem po stosowaniu heparyny może być również małopłytkowość o podłożu immunologicznym;
- heparyna należy do standardowych leków w terapii niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca bez uniesienia oraz z uniesieniem odcinka ST, szczególnie u chorych z grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka;
- rutynowo w niestabilnej dławicy piersiowej stosuje się heparynę w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe [44, 45], do których należą dalteparyna (Fragmin), enoksaparyna (Clexane, Lovenox), nadroparyna (Fraxiparine), ardeparyna (Normoflo), tinzaparyna (Innohep):

- stanowią frakcje heparyny o masie cząsteczkowej 4–6,5 kDa;
- silniej niż heparyna unieczynniają aktywny czynnik X;
- w porównaniu z heparyną charakteryzują się lepszym wchłanianiem (szczególnie z tkanki podskórnej) i profilem farmakokinetycznym oraz podobną aktywnością przeciwzakrzepową, przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych;
- nie wymagają monitorowania laboratoryjnego (które jest jednak zalecane w przypadku chorych z upośledzoną czynnością nerek i masą ciała znacznie odbiegającą od wartości prawidłowych);
- stanowią nowy standard w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.

Badania kliniczne z zastosowaniem różnych preparatów heparyn drobnocząsteczkowych potwierdzi-

ły przewagę enoksaparyny (ESSENCE i TIMI IIB) nad heparyną niefrakcjonowaną w leczeniu pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST.

Głównym powikłaniem w przebiegu terapii heparynami frakcjonowanymi są krwawienia (najczęściej wylewy do tkanki podskórnej w miejscu podania leku) oraz małopłytkowość.

Leczenie trombolityczne

Mimo że chorzy na cukrzycę odnoszą podobne, a według niektórych badań nawet większe korzyści z leczenia trombolitycznego w ostrej fazie zawału serca, terapią tą objęto znacząco mniejszy odsetek chorych na cukrzycę niż osób bez cukrzycy. Jak wykazują analizy, główną przyczyną nie jest jednak obawa przed powikłaniami krwotocznymi, na przykład u pacjentów z retinopatią, ale zbyt późne przyjęcie do szpitala (> 12 godzin od wystąpienia bólu) uwarunkowane, być może, skąpyimi lub nietypowymi objawami zawału serca [46].

Podsumowanie

Podsumowując, należy podkreślić, że cukrzyca jest chorobą predysponującą do stanu nadkrzepliwości, jednak prawidłowe wyrównanie metaboliczne, eliminacja dodatkowych czynników ryzyka oraz leczenie niefarmakologiczne i farmakologiczne mogą w znacznym stopniu zmniejszyć ryzyko powikłań, przede wszystkim ze strony układu sercowo-naczyniowego. Wśród leków, które powinny być stosowane w profilaktyce wtórnej, a także — w uzasadnionych przypadkach — w profilaktyce pierwotnej u chorych na cukrzycę, najważniejszą rolę pełni kwas acetylosalicylowy, jednak pojawianie się kolejnych, nowych leków przeciwplateletowych i przeciwtrombiny stwarza nadzieję na jeszcze bardziej skuteczną redukcję ryzyka naczyniowego, szczególnie u najbardziej zagrożonych chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Winocour P.D.: Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 26–31.
2. Caimi G., Lo Presti R., Montana M. i wsp.: Membrane fluidity, membrane lipid pattern, and cytosolic Ca²⁺ content in platelets from a group of type II diabetic patients with macrovascular complications. *Diabetes Care* 1995; 18: 60–63.
3. Trovati M., Anfossi G.: Insulin, insulin resistance and platelet function: similarities with insulin effect on cultured vascular smooth muscle cells. *Diabetologia* 1998; 41: 609–622.
4. Davi G., Gatalano I., Aversa M.: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1769–1774.
5. Tschoepe D., Rauch U., Schwippert B.: Platelet — leukocyte cross — talk in diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 1997; 29: 631–635.

6. Tschöepe D., Driesch E., Schwippert B., Nieuwenhuis H.-K., Gries F.A.: Exposure of adhesion molecules on activated platelets in patients with newly diagnosed IDDM is not normalized by near — normoglycemia. *Diabetes* 1995; 44: 890–894.
7. Telejko B., Tomasiak M., Stelmach H., Kinalska I.: Antyportery sodowo-protonowe i aktywność prokoagulacyjna płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 1. *PAMW* 2002; 6: 533–537.
8. Anfossi G., Massucco P., Matiello L.: Insulin exerts opposite effects on platelet function at physiological and supraphysiological concentrations. *Thromb. Res.* 1996; 82: 57–68.
9. Trovati M., Mularoni E., Burzacca S. i wsp.: Impaired insulin — induced platelet anti — aggregating effect in obesity and in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1995; 44: 1318–1322.
10. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Belanger A.J., Gagnon D.R.: Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am. Heart J.* 1990; 120: 672–676.
11. Ganda O.P., Arkin C.H.: Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1245–1250.
12. El Khawand C., Lavenne E., Jamart J. i wsp.: Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993; 16: 1137–1145.
13. Ceriello A.: Fibrinogen and diabetes mellitus — is it time for intervention trial? *Diabetologia* 1997; 40: 731–734.
14. Folsom A.R., Quamhiel H.T., Flack J.M.: Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138: 1023–1036.
15. Geaves M., Malia R.G., Goodfellow J.H. i wsp. and the EURO-DIAB IDDM Complications Study Group. Fibrinogen and von Willebrandt factor in IDDM: relationship to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate. *Diabetologia* 1997; 40: 698–705.
16. Niort G., Cavallero G., Cassader M.: The use of bezafibrate in the reduction of lipid and pro-thrombotic cardiovascular risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diab. Nutr. Metab.* 1995; 8: 226–233.
17. Ruggeri Z.M.: The role of von Willebrandt factor and fibrinogen in the initiation of platelet adhesion to thrombogenic surfaces. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 460–463.
18. Chen J.W., Gall M.-A., Deckert M., Jensen J.S., Parving H.-H.: Increased serum concentration of von Willebrandt factor in non-insulin dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *BMJ* 1995; 311: 1405–1406.
19. Cruden G., Cavallo-Perin P., Bazzan M., Stella S., Voulo A., Pagano G.: PAI-1 and factor VII activity are higher in insulin-dependent diabetes mellitus patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 426–429.
20. Ibbotson S.H., Walmsley D., Davies J.A., Grant P.J.: Generation of thrombin activity in relation to factor VIII:C concentrations and vascular complications in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 863–867.
21. Lupu C., Calb M., Ionescu M., Lupu F.: Enhanced prothrombin and intrinsic factor X activation on blood platelets from diabetic patients. *Thromb. Haemost.* 1993; 70: 579–583.
22. Myrup B., Rossing P., Jensen T., Gram J., Klufft C., Jespersen J.: Procoagulant activity and intimal dysfunction in IDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 73–78.
23. Ceriello A., Giacomello R., Stel G. i wsp.: Hyperglycemia — induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995; 44: 924–928.
24. Cominacini I., Fratta Pasini A., Garbin U.: Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. *Diabetologia* 1995; 38: 1122–1124.
25. Fashing P., Waldhausi W., Wagner O.F.: Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM — potential mediators in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia* 1996; 39: 1242–1244.
26. Kowalska I., Strączkowski M., Szelachowska M. i wsp.: Circulating E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 in men with coronary artery disease assessed by angiography and disturbances of carbohydrate metabolism. *Metabolism* 2002; 51: 733–736.
27. Walmsley D., Hampton K.K., Grant P.J.: Contrasting fibrinolytic responses in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabet. Med.* 1991; 8: 954–959.
28. Carmassi F., Morale M., Puccetti R. i wsp.: Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb. Res.* 1992; 67: 643–654.
29. Juhan-Vague I., Roul C., Alessi M.C., Ardissonne J.P., Heim M., Vague P.: Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin dependent diabetic patients. Relationship with plasma insulin. *Thromb. Hemost.* 1989; 61: 370–373.
30. Juhan-Vague I., Alessi M.C., Vague P.: Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457–462.
31. Asplund-Carlson A., Hamsten A., Wiman B.: Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity. Studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men. *Diabetologia* 1993; 36: 817–825.
32. Nordt T.K., Sawa H., Fujii S., Sobel B.E.: Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin *in vivo*. *Circulation* 1995; 91: 764–770.
33. Landin K., Tengborn L., Chmielewska J., von Schenck H., Smith U.: The acute effect of insulin on tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in men. *Thromb. Haemost.* 1991; 65: 130–133.
34. Vague P., Juhan-Vague I., Alessi M.C., Badier C., Valadier J.: Metformin decreases the high plasminogen activator inhibitor capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb. Haemost.* 1987; 57: 326–328.
35. Rosenson R.S., Tangney C.C.: Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643–1650.
36. Siluk D., Kaliszczak R., Haber P., Petruszewicz J., Brzozowski Z., Sut G.: Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45: 1034–1037.
37. Awtry E.H., Loscalzo J.: Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–1218.
38. Breddin H.K.: Current status of treatment with platelet function inhibitors. *Acta Haematol. Pol.* 2001; 32 (supl. 1): 17–25.
39. Hennekens C.H., Dyken M.L., Fuster V.: Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement of healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2751–2753.
40. Colwell J.A.: Aspirin therapy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: 867–868.
41. Yudkin J.S.: Assessing the evidence on aspirin in diabetes mellitus. Gemini or libra; lumping or splitting; surrogate or hard; low or high; interventionist or nihilist. *Diabetologia* 1996; 39: 1407–1408.
42. Gayle R.B. 3rd, Maliszewski C.R., Gimpel S.D. i wsp.: Inhibition of platelet function by recombinant soluble ecto-ADPase/CD39. *J. Clin. Invest.* 1996; 101: 1851–1859.
43. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
44. Kleinschmidt K.: Ostre zespoły wieńcowe: interwencje farmakoterapeutyczne — wytyczne odnośnie do postępowania u pacjentów leczonych zachowawczo lub inwazyjnie. Część 46. IIa: Analiza leczenia przeciwtrombinowego oparta na dowodach naukowych — porównanie heparyny standardowej z heparynami drobnocząsteczkowymi. *Nowości Kardiologiczne* 2001; 1 (11): 1–7.
45. Kleinschmidt K.: Ostre zespoły wieńcowe: interwencje farmakoterapeutyczne — wytyczne odnośnie do postępowania u pacjentów leczonych zachowawczo lub inwazyjnie. Część 48. IIb: Analiza leczenia przeciwtrombinowego oparta na dowodach naukowych — porównanie heparyny standardowej z heparynami drobnocząsteczkowymi. *Nowości Kardiologiczne* 2001; 1 (12): 10–15.
46. Hansen H.H.T., Kjaergaard S.C., Bulow I., Fog L., Christensen P.D.: Thrombolytic therapy in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 1996; 19: 1135–1137.